

ENFERMEDADES TIROIDEAS EN ÉQUIDOS

ALEJANDRO PÉREZ-ÉCIJA* Y FRANCISCO JAVIER MENDOZA*

INTRODUCCIÓN.

La glándula tiroides juega un papel fundamental en muchas funciones del organismo, como por ejemplo en el crecimiento, en la maduración tisular y en el metabolismo. La función primaria de la glándula tiroides es la síntesis y liberación de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4), las cuales están influenciadas por el efecto de la hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH) y la hormona liberadora de tiotropina (TRH).

A pesar de que las patologías de la glándula tiroides son poco frecuentes en caballos, entre los trastornos de la glándula tiroides que se pueden encontrar están el hipotiroidismo (más común en neonatos), el síndrome del enfermo eutiroides, el hipertiroidismo y las neoplasias, siendo estas últimas la alteración más frecuente, sobre todo los tumores benignos tipo adenoma. El pronóstico de todas estas patologías no es grave y raramente conllevan la muerte del animal.

No obstante, el diagnóstico asertivo de estas afecciones requiere pruebas específicas tales como la determinación de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas junto con la realización de pruebas funcionales o dinámicas, ya que si sólo

* Departamento de Medicina y Cirugía Animal. Universidad de Córdoba. Edificio Francisco Santisteban. Campus Rabanales. Ctra Madrid-Cádiz s/n Km. 396, 14014. Córdoba, España. Correspondencia: fjmendoza@uco.es

se lleva a cabo una medición puntual de hormonas tiroideas se puede incurrir en falsos diagnósticos. Igualmente, en algunos casos es de ayuda la realización de una ecografía y/o biopsia de la glándula.

Palabras clave: équidos, hormonas tiroideas, glándula tiroides, hipotiroidismo

INTRODUCTION.

Thyroid glands are essential for several organic functions such as growth, neural tissue maturation and metabolism. Thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) are the main hormones produced by thyroid glands, under regulation via feed-back from the pituitary gland (Thyroid stimulating hormone –TSH-) and hypothalamus (Thyrotropin-releasing hormone –TRH-).

In horses, thyroid gland pathology is a rare, non-fatal finding with a good prognosis. Hypothyroidism (commonly in foals), euthyroid sick syndrome, hyperthyroidism and thyroid neoplasia can be found in equine patients with certain frequency. The most common thyroid pathology is neoplasia, being usually a benign adenoma.

Diagnosis can be changeling in these pathologies and requires specific serum hormone determinations together with dynamic tests, since a punctual thyroid hormone measurement can provoke wrong conclusions and lead to misdiagnosis.

Keywords: equids, thyroid hormones, thyroid gland, hypothyroidism

RECUERDO FISIOLÓGICO DE LA GLÁNDULA TIROIDES.

Las hormonas tiroideas se sintetizan y secretan por la glándula tiroides. Estas hormonas juegan un importante papel en la vida y desarrollo de los animales, el cual varía según la edad del animal. Así pues, durante el periodo perinatal y la juventud promueven el crecimiento y la maduración, mientras que en la etapa adulta regulan el metabolismo de todos los órganos y sistemas (Toribio, 2010).

Para la síntesis y formación de hormonas tiroideas se necesitan unos niveles de yodo adecuados, los cuales se consiguen a través de la dieta (Kaneko, 2008). Este oligoelemento se capta de forma específica y se concentra a nivel de la glándula tiroides, oxidándose a una forma orgánica (yoduro ó I_2), y uniéndose a la proteína tirosina para formar así los precursores de las hormonas tiroideas: monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). A continuación estos precursores se combinan para formar

la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3). Todo este proceso tiene lugar en el interior de los folículos tiroideos y tanto la T4 como la T3 permanecen en dicha localización si no existe un estímulo desde la hipófisis por medio de la hormona TSH (hormona estimulante de la glándula tiroides).

Como respuesta a la secreción hipofisaria de TSH, las hormonas tiroideas, T3 y T4, se secretan a la circulación sanguínea, llegando así a los tejidos periféricos en los que van a ejercer sus acciones. A nivel plasmático, estas hormonas se hallan unidas a proteínas transportadoras (por ejemplo: albúmina, globulina fijadora de tiroxina, transtiretina, etc.) o bien en sus formas libres (fT3 y fT4). Es importante enfatizar que únicamente las formas libres son biológicamente activas y, por tanto, determinar los niveles de hormonas libres es mucho más exacto e informativo que los niveles de hormonas totales.

La unión a proteínas también condiciona la vida media de las hormonas, por ejemplo la T3 al tener menos afinidad por las proteínas transportadoras tiene una vida media menor. No obstante, dado que existe una mayor proporción de hormona libre, su actividad a nivel periférico es más marcada que en el caso de la T4. Otro factor que determina el grado de acción de las hormonas tiroideas es la transformación de parte de la T4 en T3 a nivel periférico mediante la enzima desyodasa. No obstante, parte de esta T4 también se transforma mediante una desyodación alternativa en la denominada T3 reversa (rT3), la cual no es biológicamente activa en el animal adulto pero desempeña importantes funciones en el desarrollo en neonatos.

La síntesis y secreción de las hormonas tiroideas se regula mediante un feed-back negativo clásico, en el cual el eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroides juega un papel fundamental. En la adenohipófisis se produce y libera la hormona TSH, siendo la encargada de la secreción, estimulación y regulación de la síntesis de hormonas tiroideas (Barret *et al.*, 2010). A nivel hipotalámico se secreta la hormona TRH u hormona liberadora de tirotropina, encargada de la regulación y/o secreción de una mayor o menor cantidad de TSH. Cuando los niveles de hormonas tiroideas son elevados en sangre, disminuyen los niveles de TRH en el hipotálamo y de TSH en la hipófisis, y por lo tanto en la glándula tiroidea se produce una menor síntesis y liberación tanto de T3 como de T4. En el caso de que los niveles de hormonas tiroideas en sangre sean bajos, ocurre lo contrario, incrementándose la liberación de TRH y TSH, lo cual da lugar a una mayor síntesis y liberación de hormonas tiroideas al torrente sanguíneo.

ENFERMEDADES DE LA GLÁNDULA TIROIDES EN ÉQUIDOS.

Las enfermedades de la glándula tiroides, en comparación con medicina humana y pequeños animales, tienen una baja prevalencia en équidos. No obstante, su relevancia en el crecimiento, desarrollo y metabolismo general del organismo, hace que sea muy importante conocer la sintomatología, diagnóstico y tratamiento de los distintos procesos tiroideos específicos de équidos.

Las enfermedades tiroideas en équidos pueden tener un origen congénito, como es el caso del hipotiroidismo congénito de los potros, o bien pueden ser adquiridas. A excepción del hipotiroidismo en neonatos, las alteraciones congénitas son de escasa prevalencia en équidos.

De forma general, estos cuadros se pueden clasificar en tres grandes grupos: desórdenes del eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroides (incluyéndose en este grupo aquellas alteraciones derivadas de un excesivo o escaso consumo de yodo); alteraciones en el uso periférico de las hormonas por parte de los tejidos diana y/o alteraciones que surgen por una menor concentración o funcionalidad de las proteínas transportadoras de las hormonas tiroideas (Evinger y Nelson, 1984). A diferencia de medicina humana, donde los medios diagnósticos están más avanzados en este campo, hoy en día aún es complicado alcanzar un diagnóstico asertivo en caballos que sufren patologías englobadas en los grupos segundo y tercero.

Dentro de las alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroides, las principales enfermedades tiroideas que se diagnostican en équidos son: hipotiroidismo, hipertiroidismo, síndrome del eutiroideo enfermo y neoplasias (Breuhaus, 2009; Breuhaus, 2011).

Hipotiroidismo.

El hipotiroidismo se define como una deficiencia de hormonas tiroideas en concentración o funcionalidad, lo cual conlleva una actividad tiroidea deficiente así como una interrupción del eje (Frank *et al.*, 2002). La presentación clínica del hipotiroidismo es diferente en neonatos que en adultos, por lo que normalmente se clasifican como dos entidades separadas (ver más adelante).

Existen tres tipos de hipotiroidismo que se clasifican dependiendo de la parte del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides afectado en: primario, secundario y terciario. La afección propiamente de la glándula tiroides se denomina hipotiroidismo primario.

Las principales causas que pueden desencadenarlo son: deficiencia o exceso de yodo (fenómeno Jod-Basedow o Wolff-Chaikoff respectivamente), tiroiditis, neoplasia, defectos bioquímicos, agenesia o ingestión de compuestos bociogénicos que pueden bloquear la síntesis de hormonas. De los anteriormente expuestos, el exceso o deficiencia de yodo y las neoplasias son las causas más comunes de hipotiroidismo en équidos (Frank *et al.*, 2002; Toribio, 2010; Breuhaus, 2011). En caballos aún no se han descrito alteraciones inmunomediadas de la glándula tiroides, como por ejemplo la enfermedad de Hashimoto humana ó la tiroiditis linfocítica canina, aunque sí se han observado lesiones histopatológicas tiroideas semejantes a estas enfermedades sin sintomatología clínica acompañante (Perillo *et al.*, 2005).

El hipotiroidismo secundario o terciario acontece cuando la disfunción corresponde a la hipófisis o al hipotálamo respectivamente. Un claro ejemplo de este tipo de alteración es un caballo con un adenoma de la adenohipófisis, donde se ha demostrado que algunas veces disminuye la producción de TSH por parte de las células tirotrópicas (Green y Hunt, 1985). En algunas ocasiones, a consecuencia de enfermedades del sistema nervioso central como por ejemplo encefalitis o traumatismos, puede persistir algún tipo de secuela que curse con disfunción del hipotálamo o, más raramente, de la hipófisis.

a) Hipotiroidismo en adultos.

Aunque muchas patologías se asocian al hipotiroidismo en équidos todavía no se comprende con exactitud su mecanismo. La prevalencia real de hipotiroidismo en équidos es muy baja, incluso todavía en la actualidad se cuestiona sobre su existencia.

Los principales signos clínicos de hipotiroidismo en caballos, cuando éstos son evidentes, son: letargia, intolerancia al ejercicio, alteraciones del manto piloso e intolerancia al frío (ligera reducción de la temperatura rectal) (Breuhaus, 2011). Por otra parte, en equinos que han sufrido una tiroidectomía, la sintomatología más llamativa es la disminución de la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco, la frecuencia respiratoria y la temperatura e incremento de las concentraciones de triglicéridos, colesterol y proteínas de baja densidad. En este mismo sentido es importante destacar que yeguas tiroidectomizadas pueden quedarse preñadas y tener un producto completamente normal; al igual que la calidad espermática de machos tiroidectomizadas también es aceptable (Lowe *et al.*, 1974).

En la actualidad se ha puesto en evidencia que los signos clínicos que anteriormente se asociaban a hipotiroidismo, como eran: obesidad, distribución focal de la grasa, predisposición a laminitis, anhidrosis y propensión a rabdomiolisis recurrente, son consecuencia de otro tipo de patologías, como por ejemplo al síndrome metabólico equino o a resistencia a la insulina. En esta misma línea, recientes trabajos de investigación han demostrado que la anhidrosis es un problema debido a una falta de sensibilidad de los receptores β -adrenérgicos situados en las glándulas sudoríparas en la piel y no a una baja concentración de hormonas tiroideas (Toribio, 2010).

Debido a los numerosos factores que influyen en las concentraciones de T3 y T4 es arriesgado hacer un diagnóstico de hipotiroidismo sólo determinando las concentraciones plasmáticas basales de estas hormonas, por lo tanto hay que estudiar la respuesta de la glándula tiroidea tras la administración de TRH ó TSH (ver apartado de test dinámicos o funcionales), que por lo general se considera la prueba diagnóstica más fiable disponible actualmente en équidos.

El tratamiento de hipotiroidismo se basa en la suplementación de yodo o bien en la administración de hormonas tiroideas sintéticas, tanto levotiroxina (isómero de la T4) como T3. De manera normal se recomiendan que la cantidad diaria de yodo para un caballo de 500 Kg de peso debe de ser entre 1 y 2 mg en pos de asegurar una correcta síntesis hormonal. A su vez, en dichos animales hipotiroideos, se debe administrar 20 $\mu\text{g/Kg/día}$ de levotiroxina vía oral (De Martin, 1975) ó 1 mg/Kg de T3 (Madigan, 1997) por vía oral al día, pudiendo variar la dosis de levotiroxina dependiendo de si se administra en ayuno o con comida (el salvado o la fibra del cereal disminuyen la absorción de levotiroxina en personas) (Woeber, 2000). Normalmente se recomienda un tiempo mínimo de cuatro semanas de tratamiento para que se estabilicen los niveles normales de hormonas tiroideas.

En aquellos casos en los que el hipotiroidismo es secundario a una neoplasia, el tratamiento de elección es la exéresis de la masa neoplásica o, en su defecto, una tiroidectomía completa de las glándulas. Posteriormente será necesaria la administración de levotiroxina como se indicaba en el párrafo anterior.

Como se ha mencionado anteriormente la prevalencia de esta patología es baja, con un pronóstico favorable y escasa tasa de mortalidad. Incluso en aquellos casos donde la causa inicial es una neoplasia, normalmente no suele haber metástasis y tras la extirpación quirúrgica de la neoplasia el pronóstico también suele ser favorable.

b) Hipotiroidismo en neonatos.

La presentación más común y más relevante de hipotiroidismo en équidos es la forma congénita en potros. Como se ha comentado anteriormente, las hormonas tiroideas son cruciales para el normal desarrollo del feto y neonato, siendo esenciales sobre todo a nivel del sistema esquelético y nervioso. El hipotiroidismo en potros puede estar asociado con la ingesta excesiva (Durham, 1995) o insuficiente (Osame y Ichajo, 1994) de yodo en la dieta de la yegua durante la gestación, o con la ingestión de plantas bociogénicas durante la gestación (mostazas, raigrás, colza, nabos, etc). En el caso de un déficit de yodo ó consumo de plantas bociógenas, los bajos niveles de hormonas tiroideas fetales provocan que la hipófisis del potro produzca grandes cantidades de TSH (feed-back), apareciendo una hipertrofia e hiperplasia de la glándula tiroides (también conocido como bocio). Esta glándula, a pesar de estar aumentada de tamaño, es incapaz de sintetizar y liberar correctamente las hormonas tiroideas. En el caso de una excesiva ingesta de yodo (el yodo atraviesa la placenta pero no la T3 y T4), se produce un fallo en la liberación de hormonas al torrente circulatorio, provocando también bocio e hipotiroidismo de forma paradójica.

Los signos clínicos de esta enfermedad se presentan desde el nacimiento, siendo a veces el único signo evidenciable el bocio, pero en otros casos además se puede apreciar un potro débil con incapacidad para levantarse, letargia, alteraciones respiratorias, reflejo de succión pobre e hipotermia (Toribio, 2010). Sin embargo, los cuadros más típicos y característicos se corresponden con anomalías en el desarrollo del sistema musculoesquelético (prognatismo mandibular, deformidades flexurales de las extremidades anteriores, rotura del tendón extensor digital), inmadurez a pesar de un prolongado tiempo de gestación y osificación incompleta de los huesos del carpo y tarso (Allen *et al.*, 1997; Hines *et al.*, 1997). El conjunto de esta sintomatología se conoce con el nombre de síndrome de hipotiroidismo congénito e inmadurez neonatal.

Al igual que para el hipotiroidismo en adultos, es conveniente hacer un diagnóstico de hipotiroidismo estimando las concentraciones basales de hormonas tiroideas (las cuales frecuentemente están dentro de los rangos de referencia para potros), y estudiando la respuesta de la glándula tiroides tras la administración de TRH ó TSH (ver apartado de test dinámicos). Hay que tener en cuenta a la hora de estudiar el eje hormonal tiroideo en potros que la concentración sérica de hormonas tiroideas es mayor que en animales adultos, y por lo tanto tener cautela a la hora de interpretar los resultados. Se recomienda enviar conjuntamente al laboratorio una muestra de otro potro de la misma edad criado en la misma ganadería en pos de utilizarlo como valor de referencia.

El pronóstico de estos potros es grave, a pesar de una correcta y rápida suplementación, ya que frecuentemente suelen aparecer otras alteraciones concomitantes. El tratamiento de estos potros incluye terapia de apoyo, corrección del yodo en la dieta de la madre si fuese necesario y restricción del ejercicio en potros que nacen con los huesos no osificados completamente y/o con rotura del tendón extensor digital o incluso la colocación de vendajes o férulas en el caso de deformidades (Breuhaus, 2011). En potros, a diferencia de lo administrado en adultos, se aconseja incrementar la dosis de levotiroxina hasta concentraciones de 20 a 50 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ por vía oral y, en el caso de la T3, administrar a una dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ por vía oral (Madigan, 1997). Incluso es aconsejable la combinación de ambos tratamientos (T3 y T4) si el potro está severamente afectado.

Hipertiroidismo.

El hipertiroidismo es un trastorno hipermetabólico resultante de las altas concentraciones séricas de fT3 y fT4. El hipertiroidismo es extremadamente raro en équidos, tanto que en la actualidad sólo se han reportado unos pocos casos en caballos, estando todos ellos desencadenados por una neoplasia de la glándula tiroidea (Ramirez, 1998). Estos animales se caracterizan por tener pérdida de peso, taquicardia, taquipnea, hiperactividad, apetito voraz, alopecia y caquexia, aunque también se pueden evidenciar temblores, nerviosismo, y sudoración (De Martin, 1973; Irvine, 1983).

Al igual que para el hipotiroidismo, un diagnóstico correcto de hipertiroidismo no se puede llevar a cabo solamente determinando las concentraciones séricas basales de hormonas tiroideas, ya que en algunas ocasiones caballos sanos pueden tener concentraciones elevadas, sobre todo yeguas gestantes debido a la necesidad de altas concentraciones de hormonas tiroideas para el desarrollo normal del feto (Chen y Riley, 1981). Como sucede con el hipotiroidismo, hay que recurrir a los test dinámicos, en este caso al test de supresión con T3 (ver apartado de pruebas dinámicas para más detalles). Además de los test dinámicos, dado que normalmente el hipertiroidismo es secundario a una neoplasia, también se puede recurrir a la realización de una ecografía, gammagrafía, citología y/o biopsia de la masa neoplásica.

El tratamiento de elección es la administración de propiltiuracilo para bajar la concentración de hormonas tiroideas circulantes. El propiltiuracilo inhibe la síntesis de hormonas tiroideas al antagonizar la peroxidasa tiroidea (que cataliza la oxidación de yodo a yoduro), la síntesis de tiroglobulinas, el crecimiento de las células foliculares y el paso de T4 a T3. Según los trabajos publicados, una administración de 8 mg/

Kg/día vía oral parece efectiva para el tratamiento de hipertiroidismo en caballos (Tan *et al.*, 2008). También se puede administrar como terapia antitiroidea el yoduro de potasio a una posología de 1 g/día, vía oral, para un caballo de 500 kg de peso vivo (Breuhaus, 2011). Otra opción de tratamiento es la tiroidectomía, sobre todo si la glándula tiroides tiene un crecimiento rápido y/o es debido a una neoplasia maligna (Elce *et al.*, 2003), y a continuación suplementar con hormonas tiroideas sintéticas a las dosis mencionadas en el apartado de hipotiroidismo.

Síndrome del eutiroides enfermo.

Este síndrome, también conocido con el nombre de síndrome del enfermo no tiroideo, aparece cuando los niveles periféricos de hormonas tiroideas están disminuidos como respuesta a una enfermedad no tiroidea. En esta patología no existe ninguna alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, no obstante pueden darse las siguientes situaciones: a) la síntesis y secreción de TRH o TSH están disminuidas; b) la concentración o función de las desyodasas periféricas están alteradas; y, c) las proteínas transportadoras de estas hormonas están disminuidas o su afinidad es menor. Entre los factores no tiroideos que pueden provocar una disminución de la concentración plasmática de hormonas tiroideas y, por ende, inducir un falso hipotiroidismo al influir sobre la síntesis y secreción de TRH o TSH destacan:

- Las citoquinas IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa al suprimir la producción de TSH, T4 y T3 (Pang *et al.*, 1989).
- La baja concentración de leptina (ayuno, inanición o pobre apetito) presente en los caballos enfermos que conlleva una disminución en la producción de TRH al reducir la expresión del ARN mensajero de la TRH en el hipotálamo (Flier *et al.*, 2000).
- Las altas concentraciones de glucocorticoides, bien debido al estrés o a enfermedades como la disfunción de la pars intermedia de la hipófisis (anteriormente conocida como síndrome de Cushing), también disminuyen la concentración plasmática de hormonas tiroideas al inhibir la respuesta de la hipófisis a la TRH (Brabant *et al.*, 1987).
- Una disminución en la concentración de proteínas transportadoras, así como en su afinidad de unión a las hormonas tiroideas (Warner y Beckett, 2010).

Los caballos con este síndrome tienen concentraciones plasmáticas de T3 y T4 totales más bajas de lo normal, pudiendo conllevar a un diagnóstico erróneo de hipotiroidismo (Breuhaus y LaFevers, 2005). Cabe destacar que al no existir una afectación

del eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroides, las pruebas dinámicas de funcionalidad serán completamente normales (Breuhaus, 2011), de ahí la necesidad de llevar a cabo estos tests dinámicos siempre en el diagnóstico de enfermedades tiroideas en équidos.

El pronóstico de estos animales va a depender del proceso primario que esté originando el descenso, ya que por ejemplo potros sépticos tendrán un pronóstico grave en comparación con un caballo sufriendo de disfunción de la parte intermedia de la hipófisis. El tratamiento consistirá en tratar la causa subyacente que esté provocando el descenso de hormonas tiroideas, y no en la suplementación con hormonas tiroideas exógenas sintéticas o con yodo.

Neoplasias.

La neoplasia primaria es la alteración más común de la glándula tiroides en adultos, siendo los tumores en esta localización menos frecuentes que en pequeños animales pero más comunes que en bovinos ó cerdos (Capen, 2007). Se trata de neoplasias que típicamente aparecen en animales de edad avanzada, entre los 15 y 20 años, teniendo su origen mayormente en las células parafoliculares (Ueki *et al.*, 2004).

Es necesario diferenciar las neoplasias de hiperplasias nodulares en la glándula tiroides. Este proceso, también frecuente en equinos de edad avanzada, es distinto histológicamente, apareciendo como múltiples nódulos de tamaño variable y contorno irregular. En la mayoría de animales, la hiperplasia nodular de esta glándula es endocrinológicamente inactiva y constituye un hallazgo de necropsia sin importancia clínica, sin que se haya descrito su evolución a adenomas en caballos (Messer y Johnson, 2007).

Las neoplasias más frecuentes de la glándula tiroides en caballos son los adenomas ó tumores benignos, que típicamente son únicos y de mayor tamaño que los nódulos hiperplásicos, observándose sobre todo en caballos mayores de 15 años de edad (Dalefield y Palmer, 1994). Se ha descrito que los adenomas pueden ser endocrinológicamente activos dando lugar a hipertiroidismo, aunque no es lo más común (Messer y Johnson, 2007). Por otro lado, los tumores malignos de la glándula tiroides, como por ejemplo adenocarcinomas, carcinomas y tumores de las células C tiroideas, aparecen raramente en pacientes equinos. En cuanto a la disfunción de la glándula tiroides que provocan, algunos caballos pueden presentarse como eutiroides, otros de ellos desarrollar hipotiroidismo y otros pueden ser hipertiroideos (Joyce *et al.*, 1976; Hillidge *et al.*, 1982; Held *et al.*, 1985; Ramirez *et al.*, 1998).

El diagnóstico de las neoplasias tiroideas en caballos se realiza mediante ecografía del área afectada y estudio histopatológico de una muestra tomada por biopsia ecoguiada o bien mediante estudio citológico vía punción con aguja fina (este último método menos fiable y más difícil de interpretar). Como se ha mencionado anteriormente, tanto los niveles de hormonas tiroideas como la respuesta del eje a pruebas funcionales puede ser variable según el tipo de tumor y la funcionalidad de las células neoplásicas.

El pronóstico de estos animales, a pesar de tratarse de una neoplasia, no es desfavorable, ya que este tipo de tumores únicamente presenta un crecimiento infiltrativo local y raramente metastatizan a otros órganos. Igualmente las neoplasias secundarias de la glándula tiroides son muy raras. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica de toda la masa neoplásica o tiroidectomía completa en aquellos casos donde el crecimiento tumoral pueda interferir con la respiración o deglución. En esta situación será necesaria la suplementación con levotiroxina tal y como se ha mencionado en el apartado de hipotiroidismo. En aquellos casos donde el crecimiento sea mínimo no es necesaria la extirpación quirúrgica, o incluso si la concentración sérica de hormonas tiroideas es normal tampoco será necesaria la suplementación de hormonas tiroideas. Si se desarrolla hipertiroidismo secundario a la neoplasia, el tratamiento consistirá en la administración de propiltiuracilo tal y como se abordó en el apartado de hipertiroidismo.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GLÁNDULA TIROIDES.

Determinación de la concentración sérica de hormonas tiroideas.

En el diagnóstico de enfermedades tiroideas en équidos es importante el uso y la combinación de las pruebas dinámicas, útiles para estudiar la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroides junto a la simple determinación de la concentración plasmática de hormonas tiroides en reposo, debiéndose utilizar ambas conjuntamente y nunca solas por separado (Breuhaus, 2011). La determinación que más se lleva a cabo es la medición de la T4 total, debido a que de ella deriva gran parte de la T3 y es la que en mayor cantidad se libera de la glándula tiroides.

Para la evaluación de hormonas tiroideas en veterinaria se han validado varias técnicas de medición, pero sobre todo actualmente se utilizan el radioinmunoensayo ó RIA (Himler *et al.*, 2012) y el ELISA (Ferlazzo *et al.*, 2010). No obstante, también

se han descrito en la literatura otras técnicas de medición en caballos (véase apartado de “factores que influyen en la concentración sérica de hormonas tiroideas”). Los valores de referencia reportados para cada una de las hormonas en caballos se pueden consultar en la Tabla 1. Hay que tener siempre muy presente que cada kit comercial de determinación de hormonas tiene que ser testado y puesto a punto por cada laboratorio. Es por ello esencial considerar los rangos de referencia específicos de cada laboratorio para cada hormona, siendo los valores de la Tabla 1 simplemente una guía de los datos publicados en la literatura científica. De igual forma, es sumamente importante que el laboratorio informe al clínico de la técnica utilizada para la determinación hormonal, pues de la misma dependerá el tipo de muestra sanguínea necesaria, la influencia de factores como la hemólisis y la lipemia, etc. En la Tabla 2 se recogen los datos correspondientes a las hormonas tiroideas comparándose entre caballos y burros.

Pruebas dinámicas para el diagnóstico de enfermedades tiroideas.

El principal inconveniente que tienen estas pruebas es la necesidad de tomar muestras sanguíneas seriadas varias horas después de la administración de las hormonas, por lo que consumen tiempo e incrementan el coste final. A continuación se resumen los tests dinámicos que más comúnmente se utilizan en el diagnóstico de enfermedades tiroideas en équidos:

Test de estimulación con TRH.

Esta prueba dinámica se utiliza en el diagnóstico de alteraciones tanto de la adenohipófisis como de la glándula tiroides, sobre todo en casos de neoplasias de una u otra glándula. Para realizar este test en primer lugar se toma una muestra para la medición basal de la concentración sérica de T4 total, tras esto se procede a la administración intravenosa de TRH sintética (1 mg de TRH bovina para un caballo de 500 kilos de peso vivo y 0,5 mg para un poni o un potro). En este test la respuesta de un caballo sano sería un incremento al doble de la concentración basal de T3 a las 2 horas y de T4 a las 4 horas (Sommardahl *et al.*, 2005). Por el contrario, en el caso de disfunción de la hipófisis o de la glándula tiroides no habrá una elevación en la concentración plasmática de T4 o ésta sería insignificante (Toribio, 2010). Aunque se trata de una prueba bastante segura, en algunos caballos se observan algunos efectos adversos tras la administración de TRH como pueden ser: salivación, hipertermia,

nerviosismo, taquicardia, taquipnea, miosis, micción, contracción pupilar. Estos efectos deletéreos desaparecen a las pocas horas y no tienen una mayor repercusión sobre la vida del animal (Chen y Li, 1986).

Para diferenciar si el problema está a nivel hipofisario o en la glándula tiroides hay que recurrir al test de estimulación con TSH y a la medición de la concentración sérica basal de TSH y hormonas tiroideas. Si la respuesta al test de estimulación con TRH y TSH son correctas pero previamente las concentraciones séricas de hormonas tiroideas y de TSH eran bajas, el problema estaría localizado a nivel hipotalámico.

Hay que tener en mente que ciertos tratamientos pueden interferir en la respuesta a este test dinámico, por ejemplo la suplementación con levotiroxina conlleva un menor incremento en la concentración sérica de T3 y T4, pudiendo conllevar a un falso diagnóstico de disfunción de la glándula.

Test de estimulación con TSH.

Esta prueba es muy parecida a la descrita anteriormente, pero en esta ocasión se administra TSH. Brevemente, se toma una muestra basal para la determinación de la concentración sérica de T4, posteriormente se inyecta intravenoso 5 UI de TSH bovina o de rata para un caballo de 500 kilos de peso vivo (Breuhaus, 2011). En un caballo sano la respuesta esperada sería un incremento al doble de la concentración basal de T4 a las 3-4 horas tras la inoculación de TSH. Esta prueba también puede realizarse administrando la TSH intramuscularmente, donde debería observarse un aumento al doble de la concentración sérica de T4 total entre las 3 y 12 horas postinoculación. Las muestras sanguíneas a tomar en este caso serían las siguientes: la muestra basal, a las 3 horas, a las 6 horas y a las 12 horas posteriores a la administración de TSH. En un caballo con una disfunción de la glándula tiroides, tras la administración tanto intravenosa como intramuscular de TSH, se observará un incremento inferior al 50% de la T4 total, o también puede darse que el pico máximo de T4 total se alcance más tardíamente (Harris *et al.*, 1992).

Es importante enfatizar que esta prueba de estimulación no se ve alterada por la administración de fenilbutazona, la cual afecta sólo a la concentración basal de hormonas tiroideas (Morris y Garcia, 1985). Por el contrario, la administración de dexametasona sí altera los resultados de esta prueba dinámica (Morris y Garcia, 1985; Messer *et al.*, 1995).

Test de supresión con T3.

El test de supresión con T3 se emplea en caballos para el diagnóstico de hipertiroidismo (Tan *et al.*, 2008). Para la realización de este test, se toma, al igual que en las pruebas anteriores, una muestra basal para determinar la concentración de T3 y T4 total. Para un caballo de 500 kilos de peso vivo se diluyen 2,5 mg de T3 bovina en 5 mL de solución salina y se administran intramuscularmente 2 veces al día (mañana y tarde) durante 4 días. Durante estos días se toman muestras de sangre para la determinación de la concentración plasmática de las hormonas tiroideas 5 minutos antes de cada nueva dosis de T3. Además se tomarán 2 muestras más de sangre los días 5 y 7 posteriores a la primera administración de T3 y una sola muestra de sangre el día 10. En caballos normales, la concentración basal de T3 debe aumentar entre 10 y 20 veces, mientras que la concentración sérica de T4 debe disminuir gradualmente, quedando suprimida durante al menos 5 días debido a la retroalimentación negativa existente. Por el contrario, en caballos con hipertiroidismo, la concentración basal de T3 y T4 ya estará aumentada en la muestra basal y tras la administración de T3 exógena no será visible una elevación tan pronunciada de T3 como en animales sanos y tampoco existirá una disminución ni supresión de la concentración de T4, ya que la función de la glándula tiroides es independiente de la TSH.

Los inconvenientes de esta prueba son que hay que administrar T3 dos veces al día durante al menos 4 días, y se han de obtener numerosas muestras de sangre durante los 10 días que dura el test, conllevando un alto coste para el propietario. En pos de abaratar los costes del test se puede optar por tomar solamente la muestra sanguínea basal y a los 5 y 10 días postadministración de T3 exógena.

Ecografía.

La ecografía es una prueba útil cuando es necesario un estudio de la glándula tiroides de forma no invasiva, dado que permite determinar el tamaño, forma y márgenes de la glándula, evaluar la vascularización, comparar ambas glándulas y sirve de guía para la toma de muestras citológicas y biopsias. Por último, con esta técnica también podremos valorar lesiones focales, tales como estructuras quísticas o nodulares dentro del parénquima tiroideo (Davies *et al.*, 2010).

Para el estudio ecográfico de la glándula tiroides es necesario previamente conocer su localización. En el caso del equino, las glándulas se hallan dorsolateralmente a la tráquea, entre el tercer y sexto anillo traqueal a ambos lados del cuello. A continuación se coloca el transductor ecográfico (7,5-15 MHz, una sonda lineal multifrecuencia

utilizada comúnmente en reproducción también se puede utilizar) y se estudian los lóbulos tiroideos en planos longitudinales y transversales, determinándose la anchura máxima, la altura y longitud de cada uno de los lóbulos para poder compararlos entre sí. También hay que evaluar la ecogenicidad de la glándula respecto al músculo esternocéfálico; de forma normal el tiroides es más ecogénico que dicho músculo.

Las alteraciones más comunes encontradas en ecografía de la glándula tiroides en caballos son las neoplasias, presentándose de manera más frecuente los adenomas benignos (Rantanen y McKinnon, 2000). Sin embargo, el examen ecográfico puede no ser definitivo para descartar la malignidad de la lesión. Dependiendo del tipo de neoplasia así como del grado de malignidad se podrá observar un patrón más o menos hiperecogénico en comparación con la musculatura adyacente a la glándula, y una mayor o menor cantidad de neovascularización. En medicina humana y pequeños animales, donde los procesos inflamatorios e inmunomediados de esta glándula son frecuentes, la textura glandular se observará hipoecogénica en comparación con las estructuras colindantes.

Citología y biopsia.

Para la realización de la citología por punción con aguja fina es necesario en un primer lugar la limpieza de la zona con clorhexidina y alcohol. A continuación, de la manera más estéril posible y de forma ecoguiada, utilizando una aguja de 18-21 G acoplada a una jeringa de 5-10 ml, se posiciona la aguja en el centro de la lesión tiroidea, se tira del émbolo, se reorienta la aguja de nuevo y se vuelve a succionar. Tras este procedimiento se libera la presión negativa sacando la jeringa de la aguja y se deposita la muestra en un portaobjetos, se deja secar al aire y se tiñe con una tinción tipo Romanowsky (por ejemplo Diff-quick®).

En el caso de la biopsia también hay que preparar la zona asépticamente, y con la ayuda de una aguja de biopsia de 14-18 G y 6 cm de longitud se toma una muestra de tejido, el cual se introduce en una solución de formol al 10% y se envía para su estudio histopatológico. En ambos casos, tanto citología como biopsia, es común un sangrado profuso dada la elevada vascularización de las lesiones tiroideas.

Escintigrafía ó gammagrafía.

Para la consecución de esta técnica es necesario contar con unas instalaciones perfectamente acondicionadas para el manejo de sustancias radiactivas y un equipa-

miento sofisticado y costoso. Esta técnica consiste en la detección de un incremento de la captación del radioisótopo, normalmente tecnecio 99m, 30 minutos después de la administración, bien en parches o uniformemente a lo largo del parénquima de la glándula (Saulez *et al.*, 2013).

Esta prueba diagnóstica se utiliza para trastornos como el hipertiroidismo, nódulos tiroideos, hipotiroidismo congénito y neoplasias (Alberts *et al.*, 2000, Tan *et al.*, 2008).

FACTORES QUE AFECTAN A LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE HORMONAS TIROIDEAS.

A la hora de enviar una muestra al laboratorio para la determinación de la concentración sérica de hormonas tiroideas, así como para la interpretación de los resultados obtenidos, hay que tener en cuenta numerosos factores tanto fisiológicos como laboratoriales que pueden alterar las concentraciones de estas hormonas. Entre los factores con mayor repercusión cabrían destacar los siguientes:

Especie.

Recientemente se ha demostrado una clara diferencia entre caballos y burros en cuanto a la concentración de hormonas tiroideas. Los burros tienen unas concentraciones séricas de fT3, T3, rT3, fT4 y T4 más altas que los caballos (Mendoza *et al.*, 2013). Por lo tanto, la extrapolación de los valores de referencia de caballos para su uso clínico en burros conlleva un error muy significativo que podría conducir a un fallo diagnóstico y pronóstico en los asnos, siendo por tanto necesario aplicar en esta especie sus propios rangos de referencia (ver Tabla 2).

Sexo del animal.

Todavía no se ha evidenciado que el sexo del animal influya directamente en la concentración sérica de hormonas tiroideas en équidos, pero sí se ha observado una tendencia al alza en las concentraciones plasmáticas de estas hormonas en machos, tal y como también se ha visto en medicina humana (McCall *et al.*, 1987; Tahboub y Arafah, 2009).

Como en caballos, la concentración sérica en burros también está influenciada por el sexo, con una tendencia a presentar una mayor concentración en los machos respecto a las hembras (Mendoza *et al.*, 2013).

Edad del animal.

Se ha demostrado que animales recién nacidos y de pocos meses de edad tienen concentraciones más altas de todas las hormonas tiroideas que aquellos de edades más avanzadas. Esta relación inversa se debe al diferente ratio metabólico y tamaño corporal, siendo el ratio más elevado en animales jóvenes que son de más pequeño tamaño en comparación con animales más viejos que tienen un tamaño corporal mayor (Gupta *et al.*, 2002). Cabe destacar que los potros neonatos tienen una concentración de hormonas tiroideas 10 veces más alta que los caballos adultos, descendiendo a partir de la primera semana de vida y alcanzando niveles normales alrededor de los 8-9 meses de vida (Fazio *et al.*, 2007).

Al igual que sucede en caballos, en el caso de los asnos la concentración varía en función de la edad, presentando los animales más jóvenes una concentración sérica de hormonas tiroideas más alta que aquellos de edad más avanzada (Mendoza *et al.*, 2013).

Administración de medicamentos.

La administración de algunos medicamentos altera la concentración plasmática de hormonas tiroideas, por lo tanto es primordial tener en cuenta si el animal está recibiendo o se le ha administrado anteriormente algún tipo de fármaco que pueda influir sobre los resultados y conllevar a diagnósticos erróneos. Entre los principales grupos farmacológicos con importancia en este aspecto destacan los siguientes:

- Antiinflamatorios. La fenilbutazona compite con las hormonas tiroideas por las proteínas transportadoras, aumentando por tanto falsamente la fracción libre de estas hormonas (Breuhaus *et al.*, 2002); la dexametasona, por su parte, disminuye la concentración de hormonas tiroideas al reducir la concentración de TSH (Abraham *et al.*, 2011) mientras que el metamizol inhibe la síntesis de hormonas a nivel de la glándula tiroidea (Varela *et al.*, 1985).
- Antibióticos. Destacar en este apartado que la administración de sulfamidas potenciadas con trimetoprim inhibe la síntesis de hormonas tiroideas al impedir la oxidación del yodo y el acoplamiento de las diferentes yodotirosinas (Rothschild *et al.*, 2004).
- Anabolizantes esteroideos. La administración de este tipo de sustancias provoca un descenso en la concentración de hormonas tiroideas al disminuir la concentración de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas (Ingbar, 1985).

- Sedantes-Anestésicos. Las fenotiacinas reducen la concentración de hormonas tiroideas al alterar la captación de yodo y disminuir la concentración de TSH y TRH (Khalil *et al.*, 2011). Otros sedantes-anestésicos, como el fenobarbital y el tiopental, incrementan la concentración sérica de hormonas tiroideas al inhibir la desyodación a nivel hepático (Ferguson, 1988).

Dado los marcados y variables efectos que la administración de fármacos tiene sobre la concentración sérica de hormonas tiroideas, se recomienda esperar hasta 2 meses tras el final del tratamiento para llevar a cabo la determinación de estas hormonas.

Procesamiento de la muestra y cuantificación.

Existe cierta controversia sobre el tipo de anticoagulante y material del tubo idóneos para determinar la concentración de hormonas tiroideas. Siempre es aconsejable determinar estas hormonas en suero, evitando así el uso de heparina de litio y EDTA que pueden alterar la concentración de estas hormonas (Livesey *et al.*, 1980; Hegstad-Davies, 2006).

En lo que respecta al tipo de tubo, mientras ciertos autores recomiendan el uso de tubos de plástico (Hegstad-Davies, 2006), Nishi y colaboradores (1992) observaron que las concentraciones de TSH y fT4 se mantuvieron más tiempo inalteradas si la muestra se recolectaba en tubos de vidrio. Actualmente por facilidad de manejo y seguridad se recomienda la utilización de tubos de plástico para la obtención de la muestra sanguínea.

Las hormonas tiroideas, a diferencia de otras hormonas, son bastante termorresistentes y se mantienen prácticamente inalteradas tras varios ciclos de congelación-descongelación. No obstante, siempre sería adecuado mantener las muestras a 4 °C, centrifugarlas rápidamente, separar el suero y almacenarlas a -20° C si no se van a determinar con rapidez. Una vez congeladas a dicha temperatura, la concentración de hormonas tiroideas permanece invariable por varios meses (Hegstad-Davies, 2006).

Respecto a las técnicas para medición de hormonas tiroideas en equinos se han descrito varios procedimientos, como son el inmunoanálisis de quimioluminiscencia (Singh *et al.*, 1997), el inmunoensayo enzimático (Solter y Farner, 2000), el inmunoensayo de polarización de fluorescencia (Gutierrez *et al.*, 2002) y la técnica de diálisis de equilibrio (Breuhauss *et al.*, 2006). Sin embargo, en la actualidad se utilizan dos métodos principalmente: el radioinmunoensayo ó RIA (Himler *et al.*, 2012) y el ELISA (Ferlazzo *et al.*, 2010). Una de las principales ventajas del RIA en comparación

con el resto de técnicas es la no influencia de las características macroscópicas de la muestra sobre la concentración de hormonas tiroideas a medir (Reimers *et al.*, 1982 y 1991). Es decir, mediante el uso de esta metodología no existen interferencias por condiciones tan comunes en medicina equina como la lipemia o la hemólisis. De igual forma, siempre se debe de tener presente que si se utiliza una técnica colorimétrica, como el mencionado ELISA, estos factores pueden interferir en la medición y arrojar concentraciones falsamente elevadas de hormonas tiroideas (Hegstad-Davies, 2006).

Gestación.

Actualmente se ha demostrado que la concentración plasmática de hormonas tiroideas no influye en la tasa de concepción de la yegua. Anteriormente se pensaba que el hipotiroidismo estaba asociado a infertilidad, pero ya se ha demostrado que la infertilidad es consecuencia de otro tipo de patologías como pueden ser la obesidad, la resistencia a la insulina o el síndrome metabólico equino.

Hoy en día tampoco se recomienda la suplementación con hormonas tiroideas en pos de mejorar la fertilidad de las yeguas, ya que se ha puesto de manifiesto que tanto yeguas suplementadas como sin suplementar tienen la misma tasa de concepción (Gutierrez *et al.*, 2002). Como se ha comentado anteriormente, las yeguas gestantes pueden presentar una elevación en los niveles séricos de hormonas tiroideas necesarias para el desarrollo normal del feto (Chen y Riley, 1981).

Ritmo circadiano.

Se ha demostrado que la concentración de TSH en caballos varía a lo largo del día y con la estación del año, por lo que indirectamente también varía ligeramente la síntesis y secreción de T3 y T4 por parte de la glándula tiroides. Las concentraciones más altas de fT3, T3, fT4 y T4 se obtienen en el periodo desde las 9 hasta las 17 horas, comenzando a declinar a partir de este punto. Por el contrario, en relación a la época del año, las concentraciones de T4 son más altas entre los meses de febrero a abril y más bajas entre los meses de agosto y octubre (Place *et al.*, 2010; Medica *et al.*, 2011).

Ejercicio físico.

La actividad física y el entrenamiento también son variables que alteran la concentración sérica de hormonas tiroideas en équidos, pues se ha reportado que caballos

en entrenamiento e incluso durante o poco tiempo tras terminar la carrera tienen concentraciones séricas de hormonas tiroideas más altas que animales no entrenados o en reposo (Gonzalez *et al.*, 1998).

Ayuno y dieta.

El ayuno disminuye la concentración sérica de hormonas tiroideas en caballos al ir disminuyendo paulatinamente las concentraciones de T4 y T3 tanto libres como totales como consecuencia de la caída en la actividad de las enzimas responsables de la formación de estas hormonas (Christensen *et al.*, 1997).

Como es obvio y se ha remarcado con anterioridad en el apartado de enfermedades de la glándula tiroides, la composición de la dieta tiene un efecto directo importantísimo sobre la síntesis de hormonas tiroides. Así pues, dietas con un alto contenido en nitratos (alfalfa, raigrás, etc.), el consumo de plantas bociógenas como las pertenecientes al género *Brassica* (col, nabo, repollo) o los derivados nutricionales de ciertas plantas como la harina de linaza o la harina de soja disminuyen las concentraciones plasmáticas de estas hormonas (Allen *et al.*, 1996).

Igualmente, como también se ha mencionado, un consumo escaso (fenómeno de Jod-Basedow) o en exceso (efecto Wolff-Chaikoff) de yodo en la dieta también disminuyen la síntesis y secreción de hormonas tiroideas (Toribio, 2010).

Tabla 1.- Rangos de referencia establecidos para las concentraciones de hormonas tiroideas en caballos mediante técnicas de RIA y ELISA.

fT3 (pg/mL)	1,33±0,2	1,79±0,3	1,35±0,7	227,27	165,68±57
tT3 (ng/dL)	66,41±10,4	74,86±11,7	64,45±3	58,44	47,4±16,2
rT3 (ng/mL)	0,49±0,05	--	--	--	--
fT4 (ng/dL)	0,90±0,05	1,10±0,1	0,95±0,2	0,7	0,61±0,27
tT4 (μg/dL)	1,54±0,05	1,73±0,2	1,01±0,4	2,33	2,43±0,69
Referencia y Técnica	Messer, 1995 RIA	Graves, 2006 RIA	Breuhaus, 2002 RIA	Ferlazzo, 2010 ELISA	Cravana, 2010 ELISA

Tabla 2.- Concentraciones séricas de hormonas tiroideas en burros y caballos sanos mediante RIA. Los resultados se expresan como media \pm error estándar (Mendoza *et al.*, 2013).

	Burros <i>media \pm ESM</i>	Caballos <i>media \pm ESM</i>
fT3 (pg/mL)	1,81 \pm 0,10	1,01 \pm 0,10
tT3 (ng/dL)	67,1 \pm 2,93	47,7 \pm 1,79
rT3 (ng/mL)	0,63 \pm 0,03	0,41 \pm 0,04
fT4 (ng/dL)	0,44 \pm 0,02	0,23 \pm 0,02
tT4 (μ g/dL)	3,53 \pm 0,25	1,64 \pm 0,15

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Abraham G, Allersmeier M, Schusser GF, Ungemach FR. Serum thyroid hormone, insulin, glucose, triglycerides and protein concentrations in normal horses: association with topical dexamethasone usage. *Vet J*, 188:307-312, 2011.
- Alberts MK, McCann JP, Woods PR. Hemithyroidectomy in a horse with confirmed hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc*, 217:1051-1054, 2000.
- Allen AL, Townsend HGG, Doige CE, Fretz PB. A case-control study of the congenital hypothyroidism and dysmaturity syndrome of foals. *Can Vet J*, 37:349-358, 1996.
- Allen AL, Scott WM, Cook SJ, Fretz PB, Doige CE. Effects of delayed serum separation and long-term storage on the measurement of thyroid hormones in equine blood samples. *Vet Clin Pathol*, 26(1):10-12, 1997.
- Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. The thyroid gland. En: Ganong's review of medical physiology, 23a edición. Ed: Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H, McGraw-Hill, New York, USA, pp: 301-314, 2010.
- Brabant G, Brabant A, Ranft U, Ocran K, Köhrle J, Hesch RD, von zur Mühlen A. Circadian and pulsatile thyrotropin secretion in euthyroid man under the influence of thyroid hormone and glucocorticoid administration. *J Clin Endocrinol Metab*, 65(1):83-88, 1987.
- Breuhaus BA. Thyroid-stimulating hormone in adult euthyroid and hypothyroid horses. *J Vet Intern Med*, 16:109-115, 2002.
- Breuhaus BA, Lafevers DH. Thyroid function in normal, sick and premature Foals. *J Vet Intern Med*, 19:445, 2005.
- Breuhaus BA, Refsal KR, Beyerlein SL. Measurement of free thyroxine concentration in horses by equilibrium dialysis. *J Vet Intern Med*, 20:371- 376, 2006.
- Breuhaus BA. Thyroid function in anhidrotic horses. *J Vet Intern Med*, 23:168-173, 2009.
- Breuhaus BA. Disorders of the Equine Thyroid Gland. *Vet Clin Equine*, 27:115-128, 2011.
- Capen CC. Endocrine Glands. En: Jubb, Kennedy & Palmer's pathology of Domestic Animals. 5a edición. Ed: Grant Maxie M, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, pp: 379-382, 2007.
- Chen CL, Riley AM. Serum thyroxine and triiodothyronine concentrations in neonatal foals and mature horses. *Am J Vet Res*, 42:1415-1417, 1981.

- Chen CL, Li WI. Effect of thyrotropin releasing hormone (TRH) on serum levels of thyroid hormones in Thoroughbred mares. *J Equine Vet Sci*, 6:58-61, 1986.
- Christensen RA, Malinowski K, Massenzio AM, Hafs HD, Scanes CG. Acute effects of short-term feed deprivation and refeeding on circulating concentrations of metabolites, insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding proteins, somatotropin, and thyroid hormones in adult geldings. *J Anim Sci*, 75(5):1351-1358, 1997.
- Cravana C, Medica P, Prestopino M, Fazio E, Ferlazzo A. Effects of competitive and noncompetitive showjumping on total and free iodothyronines, B-endorphin, ACTH and cortisol levels of horses. *Equine Vet J Suppl*, 38:179-184, 2010.
- Dalefield RR, Palmer DN. The frequent occurrence of thyroid tumours in aged horses. *J Comp Pathol*, 110(1):57-64, 1994.
- Davies S, Barber D, Crisman M, Tan R, Larson M, Daniel G. Quantitative pertechnetate thyroid scintigraphy and the ultrasonographic appearance of the thyroid gland in clinically normal horses. *Vet Radiol Ultrasound*, 51(6):674-80, 2010.
- De Martin BW. Study on the thyroid function of thoroughbred horses using 131I-TBI. *Rev F Med Vet Zootec Univ S Paulo*, 10:35, 1973.
- De Martin BW. Study on the thyroid function of thoroughbred horses by means of "in vitro" modified and tests. *Rev F Med Vet Zootec Univ S Paulo*, 12:107, 1975.
- Durham AE. Congenital goitre in two colt foals born to mares fed excess iodine during pregnancy. *Equine Vet Educ*, 7(5):239-241, 1995.
- Elce YA, Ross MW, Davidson EJ, Tunellers, EP. Unilateral thyroidectomy in 6 horses. *Vet Surg*, 32:187-90, 2003.
- Evinger JV, Nelson RW. The clinical pharmacology of thyroid hormones in the dog. *J Am Vet Med Assoc*, 185:314-316, 1984.
- Fazio E, Medica P, Cravana C, Messina C, Ferlazzo A. Total and free iodothyronine levels of growing Thoroughbred foals: effects of weaning and gender. *Livestock Sci*, 110:207-213, 2007.
- Ferguson DC. The effect of nonthyroidal factors on thyroid function tests in dogs. *Compend Cont Educ Pract Vet*, 10:1365-1377, 1988.
- Ferlazzo A, Medica P, Cravana C, Fazio E. Effects of fence height on total and free iodothyronine changes in horses after experimental show jumping sessions. *Equine Vet J*, 42(38):110-115, 2010.
- Flier JS, Harris M, Hollenberg AN. Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *J Clin Invest*, 105(7):859-861, 2000.
- Frank N, Sojka J, Messer NT. Equine thyroid dysfunction. *Vet Clin North Amer Equine Pract*, 18(2):305-319, 2002.
- Gonzalez O, Gonzalez E, Sanchez E, Pinto J, Gonzalez I, Enriquez O, Martinez R, Filgueira G, White A. Effect of exercise on erythrocyte beta- adrenergic receptors and plasma concentrations of catecholamines and thyroid hormones in Thoroughbred horses. *Equine Vet J*, 30:72-78, 1998.
- Graves EA, Schott HC, Marteniuk JV, Refsal KR, Nachreiner RF. Thyroid hormone responses to endurance exercise. *Equine Vet J Suppl*, 36:32-36, 2006.
- Green EM, Hunt EL. Hypophyseal neoplasia in a pony. *Compend Cont Educ Pract Vet*, 7:249-259, 1985.
- Gupta AK, Sanjav K, Yash PAL. Biochemical, haematological and thyroid hormone profile in healthy Indian Kathiawari horses. *Indian Vet J*, 15(8):1215-1221, 2002.
- Gutierrez CV, Riddle WT, Bramlage LR. Serum thyroxine concentrations and pregnancy rates 15 to 16 days after ovulation in broodmares. *J Am Vet Med Assoc*, 220:64-66, 2002.
- Harris P, Marlin D, Gray J. Equine thyroid-function tests: a preliminary investigation. *Br Vet J*, 148:71-80, 1992.
- Hegstad-Davies RL. A review of sample handling considerations for reproductive and thyroid hormone measurement in serum or plasma. *Theriogenology*, 66:592-598, 2006.

- Held JP, Patton CS, Toal RL, Geiser, DR. Work intolerance in a horse with thyroid carcinoma. *J Am Vet Med Assoc*, 187:1044-1045, 1985.
- Hillidge CJ, Sanecki RK, Theodorakis MC. Thyroid carcinoma in a horse. *J Am Vet Med Assoc*, 181:711-714, 1982.
- Himler M, Hurcombe SDA, Griffin A, Barsnick RJ, Rathgeber RA, MacGillivray K, Toribio RE. Presumptive non-thyroidal illness syndrome in critically ill foals. *Equine Vet J*, 44:43-47, 2012.
- Hines MT, Gay C, Talcott T. Congenital hypothyroidism and dysmaturity syndrome of foals: diagnosis and possible risk factors. En: *Proceedings 15th ACVIM Forum*. Ed: Lake Buena Vista, Lakewood, Colorado, USA, pp. 363-364, 1997.
- Ingbar SH. The thyroid gland. En: *Williams' textbook of endocrinology*, 7ª edn. ED: Wilson JD, Foster DW. WB Saunders, Philadelphia, USA, pp: 682-815, 1985.
- Irvine CHG. The role of hormones in exercise physiology. En: *Equine exercise physiology*, 1a edición. Ed: Snow DH, Persson SGB, Rose RJ. Granta Editions, Cambridge, England, pp: 377-388, 1983.
- Joyce JR, Thompson RB, Kyzar JR, Higtower D. Thyroid carcinoma in a horse. *J Am Vet Med Assoc*, 168:610-612, 1976.
- Kaneko JJ. Thyroid Gland. In: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 6th Edition. Ed: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML, Academic Press, pp: 623-634, 2008.
- Khalil B, Richa S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. *Clin Neuropharmacol*, 34(6):248-255, 2011.
- Livesey JH, Hodgkinson SC, Roud MR, Donald RA. Effect of time, temperature and freezing on the stability of immunoreactive LH, FSH, TSH, growth hormone, prolactin and insulin in plasma. *Clin Biochem*, 13:151-215, 1980.
- Lowe JE, Baldwin BH, Foote RH, Hillman RB, Kallfelz FA. Equine hypothyroidism: the long effects of thyroidectomy on metabolism and growth in mares and stallions. *Cornell Vet*, 64(2):276-295, 1974.
- Madigan JE. Endocrine problems. En: *Manual of equine neonatal medicine*, 3a edición. Ed: Madigan JE. Live Oak Pub, UK, pp: 206-209, 1997.
- McCall CA, Potter GD, Kreider JL, Jenkins WL. Physiological- responses in foals weaned by abrupt or gradual methods. *J Equine Vet Sci*, 7:368-374, 1987.
- Medica P, Cravana C, Fazio E, Ferlazzo A. 24-hour endocrine profiles of quarter horses under resting conditions. *J Equine Vet Sci*, 31:35-40, 2011.
- Mendoza FJ, Perez-Ecija RA, Toribio RE, Estepa JC. Thyroid hormone concentrations differ between donkeys and horses. *Equine Vet J*, 45(2):214-218, 2013.
- Messer NT, Johnson PJ, Refsal KR, Nachreiner RF, Ganjam VK, Krause GF. Effect of food deprivation on baseline iodothyronine and cortisol concentrations in healthy adults horses. *Am J Vet Res*, 56:116-121, 1995.
- Messer NT, Johnson PJ. Evidence-based literature pertaining to thyroid dysfunction and Cushing's syndrome in the horse. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 23(2):329-364, 2007.
- Morris DD, Garcia M. Effects of phenylbutazone and anabolic steroids on adrenal and thyroid gland function tests in healthy horses. *Am J Vet Res*, 46:359-64, 1985.
- Nishi I, Okada Y, Hayashi J. Effect of various sampling condition on the measurement of circulating TSH and free thyroxine. *Rinsho Byori*, 40:417-422, 1992.
- Osame S, Ichajo S. Clinico pathological observations on thorough bred foals with enlarged thyroid gland. *J Vet Med Sci*, 56:771-772, 1994.
- Pang XP, Hershman JM, Mirell CJ, Pekary AE. Impairment of hypothalamic-pituitary-thyroid function in rats treated with human recombinant tumor necrosis factor-alpha (cachectin). *Endocrinology*, 125(1):76-84, 1989.

- Perillo A, Passantino G, Passantino L, Cianciotta A, Mastrosimini AM, Lacovazzi P, Venezia P, Jirillo E, Troncone A. First observation of an Hashimoto thyroiditis-like disease in horses from Eastern Europe: histopathological and immunological findings. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 27(2):241-253, 2005.
- Place NJ, McGowan CM, Lamb SV, Schanbacher BJ, McGowan T, Walsh DM. Seasonal variation in serum concentrations of selected metabolic hormones in horses. *J Vet Intern Med*, 24:650-654, 2010.
- Ramirez S, McClure JJ, Moore RM, Wolfsheimer KJ, Gaunt SD, Mirza MH, Taylor W. Hyperthyroidism associated with a thyroid adenocarcinoma in a 21-year-old gelding. *J Vet Intern Med*, 12:475-477, 1998.
- Rantanen NW, McKinnon AO. Ultrasonography of the thyroid gland. *Equine Diagn Ultrason*, 20:441, 2000.
- Reimers TJ, McCann JP, Cowan RG, Concannon PW. Effects of storage, hemolysis, and freezing and thawing on concentrations of thyroxine, cortisol, and insulin in blood samples. *Proc Soc Exp Biol Med*, 170:509-516, 1982.
- Reimers TJ, Lamb SV, Bartlett SA, Matamoros RA, Cowan RG, Engle JS. Effects of hemolysis and storage on quantification of hormones in blood samples from dogs, cattle, and horses. *Am J Vet Res*, 52:1075-1080, 1991.
- Rothschild CM, Hines MT, Breuhaus B, Gay J, Sellon DC. Effects of trimethoprim-sulfadiazine on thyroid function of horses. *J Vet Intern Med*, 18:370-373, 2004.
- Saulez MN, Viljoen A, Kafka U, Rubio-Martinez L, Van Wilpe E, Steyl J. The use of nuclear imaging for a mixed C cell microfollicular carcinoma of the thyroid gland in a mature horse. *Equine Vet Educ*, 25(3):118-125, 2013.
- Singh AK, Jiang Y, White T, Spassova D. Validation of nonradioactive chemiluminescent immunoassay methods for the analysis of thyroxine and cortisol in blood samples obtained from dogs, cats and horses. *J Vet Diagn Invest*, 9:261-268, 1997.
- Solter PF, Farner S. Correlation of two nonradioactive immunoassays to a radioimmunoassay technique for thyroxine measurement in equine serum. *J Vet Diagn Invest*, 12:51-56, 2000.
- Sommardahl CS, Frank N, Elliott SB, Webb LL, Refsal KR, Denhart JW, Thompson DL Jr. Effects of oral administration of levothyroxine sodium on serum concentrations of thyroid gland hormones and responses to injections of thyrotropin-releasing hormone in healthy adult mares. *Am J Vet Res*, 66(6):1025-1031, 2005.
- Tahboub R, Arafah BM. Sex steroids and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 23:769-780, 2009.
- Tan RH, Davies SE, Crisman MV, Coyle L, Daniel GB. Propylthiouracil for treatment of hyperthyroidism in a horse. *J Vet Intern Med*, 22:1253-1258, 2008.
- Toribio RE. Thyroid gland. En: *Equine Internal Medicine*. 3a edición. Ed: Reed S, Bayly W, Sellon D, WB Saunders, Philadelphia, USA, pp: 1251-1260, 2010.
- Ueki H, Kowatari Y, Oyamada T, Oikawa M, Yoshikawa H. Non-functional C-cell adenoma in aged horses. *J Comp Pathol*, 131:157-165, 2004.
- Varela V, del Valle Paz CV, Houssay AB, Targovnik HM. Inhibitory action of dipyrone on rat thyroid peroxidase and lactoperoxidase activities. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam*, 35(2):259-266, 1985.
- Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol*, 205:1-13, 2010.
- Woeber KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Fam Med*, 9:743-747, 2000.